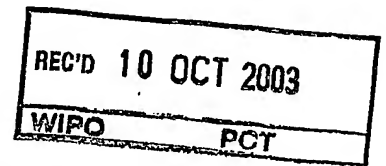


PCT/JP03/10643

22.08.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 8月23日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-244374
[ST. 10/C]: [JP2002-244374]

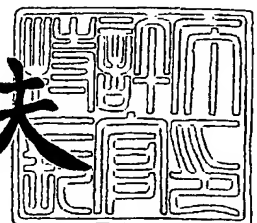
出 願 人
Applicant(s): 日本ゼオン株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 2002NZ-30

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 43/305
C07D307/77

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目 6 番 1 号 日本ゼオン株式会社内

【氏名】 坂本 圭

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目 6 番 1 号 日本ゼオン株式会社内

【氏名】 中野 靖之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目 6 番 1 号 日本ゼオン株式会社内

【氏名】 近藤 佳久

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目 6 番 1 号 日本ゼオン株式会社内

【氏名】 山田 俊郎

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市八万町大坪 2 3 2 - 1

【氏名】 根本 尚夫

【特許出願人】

【識別番号】 000229117

【氏名又は名称】 日本ゼオン株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108419

【氏名又は名称】 大石 治仁

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 084000

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0006473

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

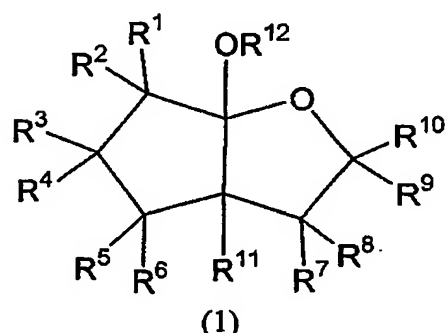
【発明の名称】 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物、その製造方法及び光学分割剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】

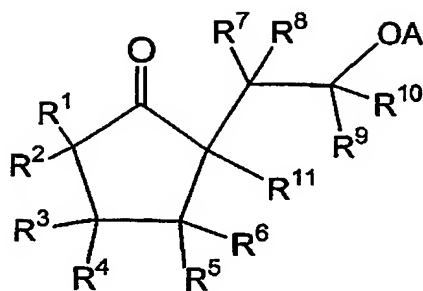


(式中、 $R^1 \sim R^{10}$ はそれぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 20 のアルキル基を表し、 R^{11} は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基を表し、 R^{12} は、置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物。

【請求項 2】

式 (2)

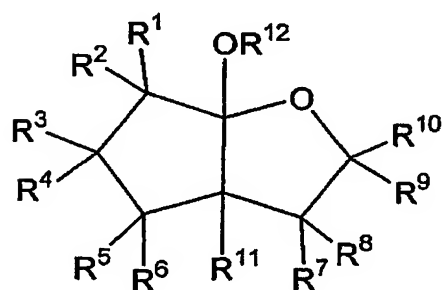
【化2】



(2)

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ は前記と同じ意味を表し、A は水酸基の保護基を表す。) で表されるシクロペンタノン化合物と、式: $R^{12}-OH$ (式中、 R^{12} は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする、式 (1)

【化3】



(1)

(式中、 $R^1 \sim R^{12}$ は前記と同じ意味を表す。) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物の製造方法。

【請求項3】

前記式 (1) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物の少なくとも 1 種からなる光学分割剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、光学分割剤として有用な 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン骨格の 1 位に酸素原子を介して炭化水素基が、5 位に水素原子、アルコキシカルボニル基等の種々の置換基がそれぞれ結合してなる化合物 (以下、「2-オキ

サビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物」という。)、その製造方法及び光学分割剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

医薬品や農薬品、香料、甘味料等の生理活性物質には、不斉炭素原子を有するアルコールが多い。このような化合物には光学異性体が存在し得るが、これらの光学異性体間では生理活性の強度が大きく異なったり、全く異なる性質の生理活性が発現される場合がある。従って、アルコール又はアルコールの部分構造をもつ化合物（以下、単に「アルコール類」という。）の光学異性体混合物を簡便かつ確実に分離する方法の開発が望まれている。

【0003】

アルコール類の光学分割を行った例としては、例えば、Synlett., (6), 862 (2000) や J. Org. Chem., 64, 2638 (1999) 等に、天然の光学活性環境（例えば、エステル化酵素や加水分解酵素を含む臓物の臓器）を用いて、光学異性体の一方のみをアルコールのままにして、他方をエステル誘導体に変換して光学分割する方法が記載されている。しかしながら、こうした酵素は化学的安定性、特に熱的安定性に乏しく、高温下で使用する事ができず、しかも高価で大量入手が困難であることから、一般性及び汎用性に欠けるという問題がある。

【0004】

また、Tetrahedron Lett., 35, 4397 (1994) には、不斉炭素原子を有するカルボン酸とアルコールとを縮合させてエステルにした後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりそれぞれのジアステレオマーに分離できたという報告例がある。この例は、原理的にアルコールの光学分割法と考えることができる。しかしながら、分離度の高いジアステレオマー混合物が生成するか否かに一般通則や原理はなく、この方法は、一般性及び汎用性に欠けるという問題点がある。

【0005】

また、自然分晶等のように光学活性な外部要因をまったく与えずに2つの光学

異性体同士が分離できるケースは稀であり、まして分離のための一般通則等は存在しない。従って、アルコール等の光学異性体混合物を光学分割することができるか否かの予想、あるいはその実現性は殆どのケースにおいて非常に困難である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、かかる実情に鑑みてなされたものであり、アルコール等の光学異性体混合物の光学分割剤となり得る新規な 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物、その製造方法及びこの 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物の少なくとも 1 種からなる光学分割剤を提供することを課題とする。

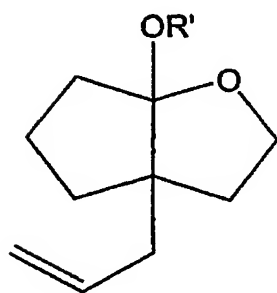
【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、先に、式 (A)

【0008】

【化 4】



(A)

【0009】

(式中、R' はメチル基等を表す。) で表される 1-アルコキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等がアルコールの光学異性体混合物の光学分割剤となり得ることを報告している (PCT/J P 02/01644)。

【0010】

本発明者らは、式 (A) で表される化合物の類縁体として、2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン環の 5 位に、種々の置換基が結合した 2-オキサビシ

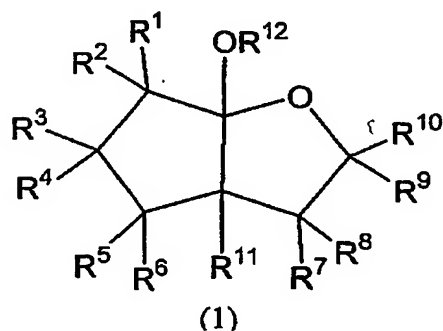
クロ [3. 3. 0] オクタン化合物を得るべく鋭意検討した。その結果、原料として、シクロペンタノンの2位に2-アセトキシエチル基と、水素原子又はアルコキシカルボニル基等の置換基とを有するシクロペンタノン化合物を用い、この化合物とアルコールとを酸触媒の存在下に反応させることにより、2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン環の5位が、水素原子やアルコキシカルボニル基等である2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物を効率よく得ることができることを見出した。また、このものがアルコール等の光学異性体混合物の光学分割剤となり得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】

かくして本発明の第1によれば、式(1)

【0012】

【化5】



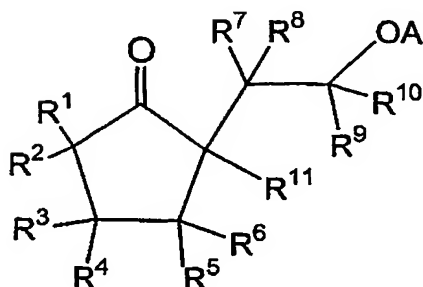
【0013】

(式中、R¹～R¹⁰はそれぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基を表し、R¹¹は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基を表し、R¹²は、置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。) で表される2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物が提供される。

本発明の第2によれば、式(2)

【0014】

【化6】

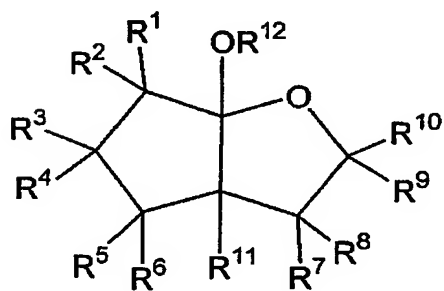


(2)

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ は前記と同じ意味を表し、Aは水酸基の保護基を表す。)で表される化合物と、式： $R^{12}-OH$ (式中、 R^{12} は前記と同じ意味を表す。)で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする、式(1)

【0015】

【化7】



(1)

【0016】

(式中、 $R^1 \sim R^{12}$ は前記と同じ意味を表す。)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の製造方法が提供される。

【0017】

また、本発明の第3によれば、前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の少なくとも1種からなる光学分割剤が提供される。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

(1) 2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物

本発明の第1は、前記式(1)で表される2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物である。

前記式(1)中、 $R^1 \sim R^{10}$ はそれぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基を表す。炭素数1～20のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基等が挙げられる。また、その置換基としては、例えば、ヒドロキシ基；メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基等のアルキルチオ基；フッ素、塩素等のハロゲン原子；フェニル基、2-クロロフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メチルフェニル基等の置換基を有していてもよいフェニル基；等が挙げられる。これらの中でも、入手及び製造が容易であることから、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素原子又はメチル基であるのが好ましく、 $R^1 \sim R^{10}$ のすべてが水素原子であるのが特に好ましい。

【0019】

R^{11} は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基を表す。

【0020】

前記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等が挙げられる。アルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロパルギル基、1-ブチニル基等が挙げられる。シクロアルキル基

としては、例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基等が挙げられる。シクロアルケニル基としては、例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロオクテニル基等が挙げられる。アリール基としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられる。

【0021】

前記アルキル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基及びアリール基の置換基としては、酸に対して安定なものであれば特に制限されない。例えば、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、アシル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、フェニル基、ヘテロ環基等が挙げられる。これらの置換基の置換位置は特に制限されず、同一又は相異なって複数個が炭化水素基に結合していてもよい。

【0022】

置換基を有していてもよいアシル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基等が挙げられる。

【0023】

アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基、*n*-ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0024】

アルケニルオキシカルボニル基としては、例えば、ビニルオキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、メタリルオキシカルボニル基、2-ペンテニルオキシカルボニル基、2-ヘキセニルオキシカルボニル基等が挙げられる。また、アリールオキシカルボニル基としては、例えば、フェノキシカルボニル基、1-ナフチルオキシカルボニル基、2-ナフ

チルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0025】

前記アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基及びアリアルオキシカルボニル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基等が挙げられる。これらの置換基の置換位置は特に制限されず、同一又は相異なって複数個が結合していてもよい。

【0026】

これらの中でも、 R^{11} は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基、又は置換基を有していてもよいアリアルオキシカルボニル基が好ましく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基がより好ましく、水素原子又は置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基が特に好ましい。なお、炭素数は1～20であることが好ましい。

【0027】

R^{12} は、置換基を有していてもよい炭化水素基、好ましくは置換基を有していてもよい炭素数1～20の炭化水素基を表す。この炭化水素基は、1級、2級及び3級炭化水素基のいずれであってもよく、また、不斉炭素原子を有する基であっても、不斉炭素原子をもたない基であってもよい。 R^{12} の炭化水素基が分子内に不斉炭素原子を有している場合は、キラル（光学活性）な基であっても、光学異性体の混合物であってもよい。

【0028】

前記 R^{12} の炭化水素基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、橋かけ構造を有する炭化水素基等が挙げられる。

【0029】

前記 R^{12} のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピ

ル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基、*n*-ウンデシル基、*n*-ドデシル基等が挙げられる。アルケニル基としては、例えば、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1-ヘプテニル基、2-ヘプテニル基、5-ヘプテニル基、6-ヘプテニル基、1-オクテニル基、2-オクテニル基、4-オクテニル基、7-オクテニル基等のアルケニル基等が挙げられる。

【0030】

アルキニル基としては、例えば、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基、1-ヘプチニル基、2-ヘプチニル基、4-ヘプチニル基、6-ヘプチニル基、1-オクチニル基等が挙げられる。シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等のシクロアルキル基等が挙げられる。

【0031】

シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、2-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、2-シクロヘプテニル基、3-シクロオクテニル基等のシクロアルケニル基等が挙げられる。また、橋かけ構造を有する炭化水素基としては、例えば、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプタン-3-イル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクタン-6-イル基等が挙げられる。

【0032】

R¹²の炭化水素基の置換基としては、例えば、ハロアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アシル

基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、シリル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基等が挙げられる。これらの置換基の置換位置は特に制限されず、同一又は相異なって複数個が炭化水素基に結合していてもよい。

【0033】

前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の具体例としては、1-メトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-エトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-sec-ブトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-(1-メチルオクチルオキシ)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-(1-トリフルロメチルプロポキシ)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-(d)-ボルニルオキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-(1)-ボルニルオキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-(1-(S)-エトキシカルボニル)エトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-(1)-メンチルオキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-(d)-メンチルオキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン等のR¹¹が水素原子である2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物；

【0034】

1-メトキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-エチル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-n-プロピル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-イソプロピル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-n-ブチル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-tert-ブチル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-n-ペンチル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-n-ヘキシル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-ベンジル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オク

タン、1-メトキシ-5-(2-フェニルエチル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-メトキシメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-メチルチオメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-シアノメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-クロロメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-トリメチルシリルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-メトキシカルボニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、

【0035】

1-エトキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-sec-ブトキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-メチルオクチルオキシ)-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-トリフルオロメチル-n-プロポキシ)-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(d)-ボルニルオキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1)-ボルニルオキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-(S)-エトキシカルボニル) エトキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル) エトキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1)-メンチルオキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(d)-メンチルオキシ-5-メチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-エトキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン等のR¹¹が置換基を有していてもよいアルキル基である2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物；

【0036】

1-メトキシ-5-シクロプロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オク

タン、1-メトキシ-5-シクロペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]
オクタン、1-メトキシ-5-シクロヘキシル-2-オキサビシクロ [3. 3.
0]オクタン、1-エトキシ-5-シクロペンチル-2-オキサビシクロ [3.
3. 0]オクタン、1-sec-ブトキシ-5-シクロペンチル-2-オキサビ
シクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-メチルオクチルオキシ)-5-シク
ロペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-トリフル
オロメチルプロポキシ)-5-シクロペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3.
0]オクタン、1-(d)-ボルニルオキシ-5-シクロペンチル-2-オキサ
ビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1)-ボルニルオキシ-5-シクロペ
ンチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-(S)-エト
キシカルボニル)エトキシ-5-シクロペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3.
0]オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-シク
ロペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1)-メンチ
ルオキシ-5-シクロペンチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、
1-(d)-メンチルオキシ-5-シクロペンチル-2-オキサビシクロ [3.
3. 0]オクタン等のR¹¹が置換基を有していてもよいシクロアルキル基であ
る2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物；

【0037】

1-メトキシ-5-シクロペンテニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オ
クタン、1-メトキシ-5-シクロヘキセニル-2-オキサビシクロ [3. 3.
0]オクタン、1-エトキシ-5-シクロペンテニル-2-オキサビシクロ [3.
3. 0]オクタン、1-sec-ブトキシ-5-シクロヘキセニル-2-オキ
サビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-メチルオクチルオキシ)-5-
シクロペンテニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-トリ
フルオロメチルプロポキシ)-5-シクロヘキセニル-2-オキサビシクロ [3.
3. 0]オクタン、1-(d)-ボルニルオキシ-5-シクロヘキセニル-
2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1)-ボルニルオキシ-5-
シクロヘキセニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-
(S)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-シクロヘキセニル-2-オキサビ

シクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-シクロヘキセニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1)-メンチルオキシ-5-シクロヘキセニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(d)-メンチルオキシ-5-シクロヘキセニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン等の R¹¹ が置換基を有していてもよいシクロアルケニル基である 2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物；

【0038】

1-メトキシ-5-エチニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-エトキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-sec-ブトキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-メチルオクチルオキシ)-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-トリフルオロメチルプロポキシ)-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(d)-ボルニルオキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1)-ボルニルオキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-(S)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1)-メンチルオキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(d)-メンチルオキシ-5-プロパルギル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン等の R¹¹ が置換基を有していてもよいアルキニル基である 2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物；

【0039】

1-メトキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-(4-メチルフェニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-(4-クロロフェニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン等の R¹¹ が置換基を有していてもよいアルキニル基である 2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物；

ル) - 2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-(1-ナフチル) - 2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-メトキシ-5-(2-ナフチル) - 2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-エトキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-sec-ブトキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1'-メチルオクチルオキシ) - 5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-トリフルオロメチルプロポキシ) - 5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(d) - ボルニルオキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1) - ボルニルオキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-(S) - エトキシカルボニル) エトキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1-(R) - エトキシカルボニル) エトキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(1) - メンチルオキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン、1-(d) - メンチルオキシ-5-フェニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン等のR¹¹が置換基を有していてもよいアリール基である2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物；

【0040】

1-メトキシ-5-ホルミル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-アセチル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-プロピオニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-ベンゾイル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-(4-メチルベンゾイル) - 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等のR¹¹がホルミル基又は置換基を有していてもよいアシル基である2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物；

【0041】

1-メトキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-エトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-エトキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ

ロ [3. 3. 0] オクタン、1-sec-ブトキシ-5-エトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-メチルオクチルオキシ)-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-トリフルオロメチルプロポキシ)-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-(S)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1)-メンチルオキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(d)-メンチルオキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(d)-ボルニルオキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1)-ボルニルオキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等の R¹¹ が置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基である 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物；

【0042】

1-メトキシ-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-イソプロペニルオキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-メタリルオキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-メトキシ-5-シンナミルオキシカルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-メチルオクチルオキシ)-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-トリフルオロメチルプロポキシ)-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(d)-ボルニルオキシ-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1)-ボルニルオキシ-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-(S)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(1)-メンチルオキシ-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、1-(d)-メンチルオキシ-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン等の R¹¹ が置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基である 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物；

・ 0] オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-(1)-メンチルオキシ-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-(d)-メンチルオキシ-5-(2-プロペニルオキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン等の R¹¹ が置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基である 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物；

【0043】

1-メトキシ-5-フェノキシカルボニル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-(4-メチルフェノキシ)カルボニル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-(1-ナフチルオキシカルボニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン、1-メトキシ-5-(2-ナフチルオキシカルボニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン等の R¹¹ が置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基である 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物；等が挙げられる。

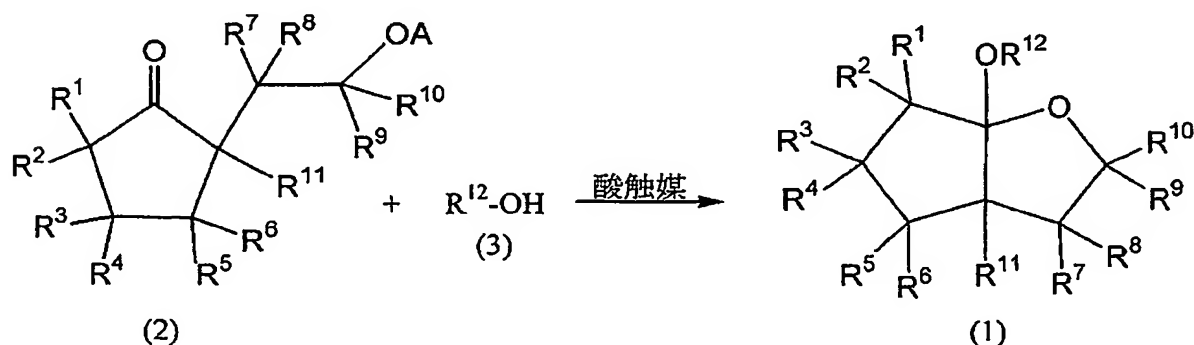
【0044】

(2) 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の製造方法

本発明の第2は、式(1)で表される 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の製造方法である。式(1)で表される 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物は、次のようにして製造することができる。

【0045】

【化8】



【0046】

すなわち、式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物は、式(2)で表される化合物と、式(3)で表されるアルコール(以下、「アルコール(3)」と略す。)とを酸触媒の存在下に反応させることにより、得ることができる。

【0047】

上記式中、 $R^1 \sim R^{12}$ は前記と同じ意味を表し、Aは水酸基の保護基を表す。Aとしては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、tert-ブトキシカルボニル基、2-テトラヒドロフラニル基、2-テトラヒドロピラニル基、1-エトキシエチル基、1-エトキシエトキシ基、tert-ブチル基等が挙げられる。これらの中でも、入手が容易であること及び収率よく目的物が得られること等から、アセチル基又はベンゾイル基が好ましく、アセチル基が特に好ましい。

【0048】

アルコール(3)は、通常炭素数が1~20のアルコールであり、1級、2級及び3級アルコールのいずれであってもよく、分子内に不斉炭素原子を有していても、有していなくてもよい。また、アルコール(3)が分子内に不斉炭素原子を有する場合には、光学活性アルコールであっても、光学異性体の混合物であってもよい。

アルコール(3)の使用量は特に制限されないが、前記シクロペンタノン化合物(2)1モルに対し、通常1~100モル、好ましくは1~5モルである。

【0049】

反応は、無溶媒又は適当な溶媒中、酸触媒の存在下に、シクロペンタノン化合物(2)とアルコール(3)とを撹拌して行なうことができる。

用いる酸触媒は特に制限されず、液状酸触媒、固体状酸触媒のいずれも使用することができる。例えば、ピリジニウムパラトルエンスルホネート(PPTS)、パラトルエンスルホン酸(p-TsOH)、モンモリロナイト、酸性イオン交換樹脂、合成ゼオライト(例えば、モレキュラーシーブ)等が挙げられる。

酸触媒の使用量は、シクロペンタノン化合物(2)1重量部に対し、通常0.0001~2重量部、好ましくは0.001~1重量部である。

【0050】

用いる溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば特に制限されないが、非プロトン性溶媒が好ましい。例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、*n*-オクタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸*n*-プロピル、酢酸*n*-ブチル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル、アニソール等のエーテル類；*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセタミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド類；等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を組み合わせ用いることができる。これらの中でも、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類等の比較的低い沸点をもつ有機溶媒の使用が好ましい。

【0051】

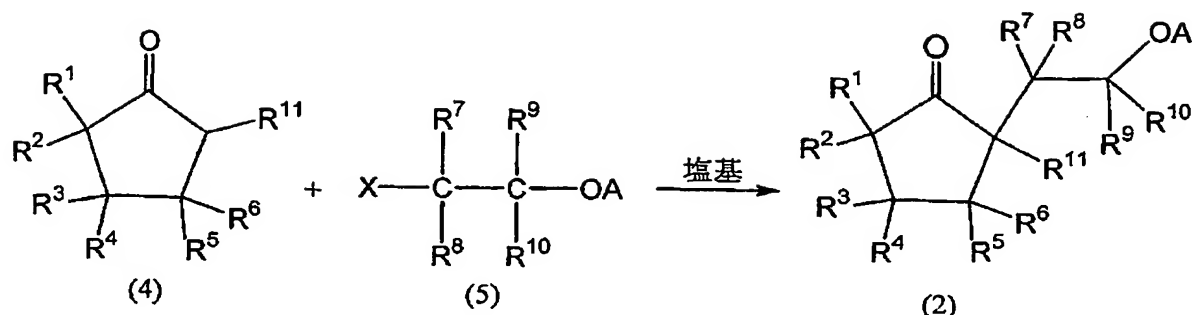
反応は、-20℃から用いる溶媒の沸点までの温度範囲、好ましくは-10℃～+150℃で円滑に進行する。反応は、通常数分から数十時間で完結する。

【0052】

原料となるシクロペンタノン化合物(2)は、例えば、Tetrahedron Lett., 35, 7785 (1994)に記載される方法と同様な方法により製造することができる。一般的な製造ルートを下記に示す。

【0053】

【化 9】



【0054】

(式中、R¹～R¹¹及びAは前記と同じ意味を表し、Xは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を表す。)

すなわち、式(4)で表されるシクロペンタノン化合物に、塩基の存在下、式(5)で表されるハロゲン化アルキルを反応させることにより、シクロペンタノン化合物(2)を得ることができる。

【0055】

反応終了後は、通常の後処理操作を行ない、カラムクロマトグラフィー、擬似移動層型クロマトグラフィー、蒸留法等の精製方法により、目的とする式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物を得ることができる。

【0056】

また、本発明の式(1)で表される化合物のうち、R¹¹が置換基を有していてもよいアルキル基である化合物は、R¹¹が置換基を有していてもよいアルケニル基である化合物の、該アルケニル基の炭素-炭素二重結合を水素化することによっても製造することができる。水素化する方法としては、水素化触媒の存在下に水素により接触水素還元する方法が挙げられる。用いる水素化触媒としては特に制限されない。例えば、パラジウム-炭素、リンドラー触媒(パラジウム-炭酸カルシウムを酢酸鉛(II)で被毒したもの)、パラジウム-アルミナ等のパラジウム系触媒；酸化白金等の白金系触媒；ルテニウム-炭素等のルテニウム系触媒；等が挙げられる。水素化の反応条件は特に制限されず、通常の水素還元反応の条件を採用することができる。

【0057】

3) 光学分割剤

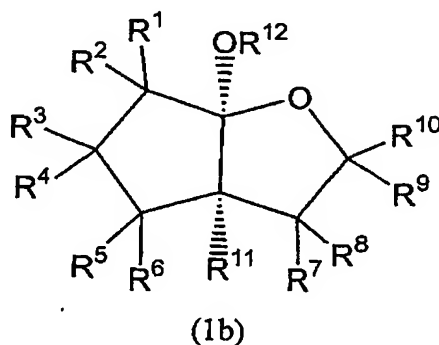
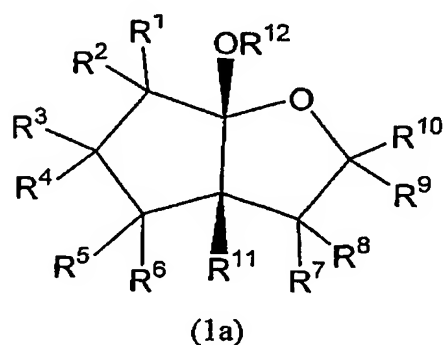
本発明の第3は、本発明化合物である式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の少なくとも1種からなる光学分割剤である。本発明の光学分割剤はジアステレオマー混合物からなるものであってもよいが、簡便、かつ効率よく光学分割を行なう観点から、1種類のジアステレオマーからなるのが好ましい。本発明の光学分割剤は、分子内に不斉炭素原子を有するアルコール、チオール、カルボン酸、スルホン酸等の光学異性体混合物、特にアルコールの光学異性体混合物の光学分割剤として有用である。

【0058】

本発明化合物のごとく、[5員環+5員環]の2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を有する化合物では、1位の置換基と5位の置換基とがシス配置となることが知られている(Tetrahedron Lett., 35, 7785 (1994))。従って、式(1)において、 $R^1=R^2$ 、 $R^3=R^4$ 、 $R^5=R^6$ 、 $R^7=R^8$ かつ $R^9=R^{10}$ であり、かつ、 R^{12} が光学活性な基であれば、下記に示す2種のジアステレオマーの混合物[(1a)及び(1b)]となる。

【0059】

【化10】



【0060】

式(1a)及び式(1b)で表されるジアステレオマー混合物は、例えば、カラムクロマトグラフィー、擬似移動層型クロマトグラフィー、蒸留法、結晶化法等の分離手段により、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。

【0061】

以下、本発明の光学分割剤を用いてアルコールの光学異性体混合物を光学分割する方法を、上記(1a)で表される化合物において、 $R^1 \sim R^{10}$ がすべて水素原子である化合物(1c)を光学分割剤として用いる場合を例にとって説明する。

【0062】

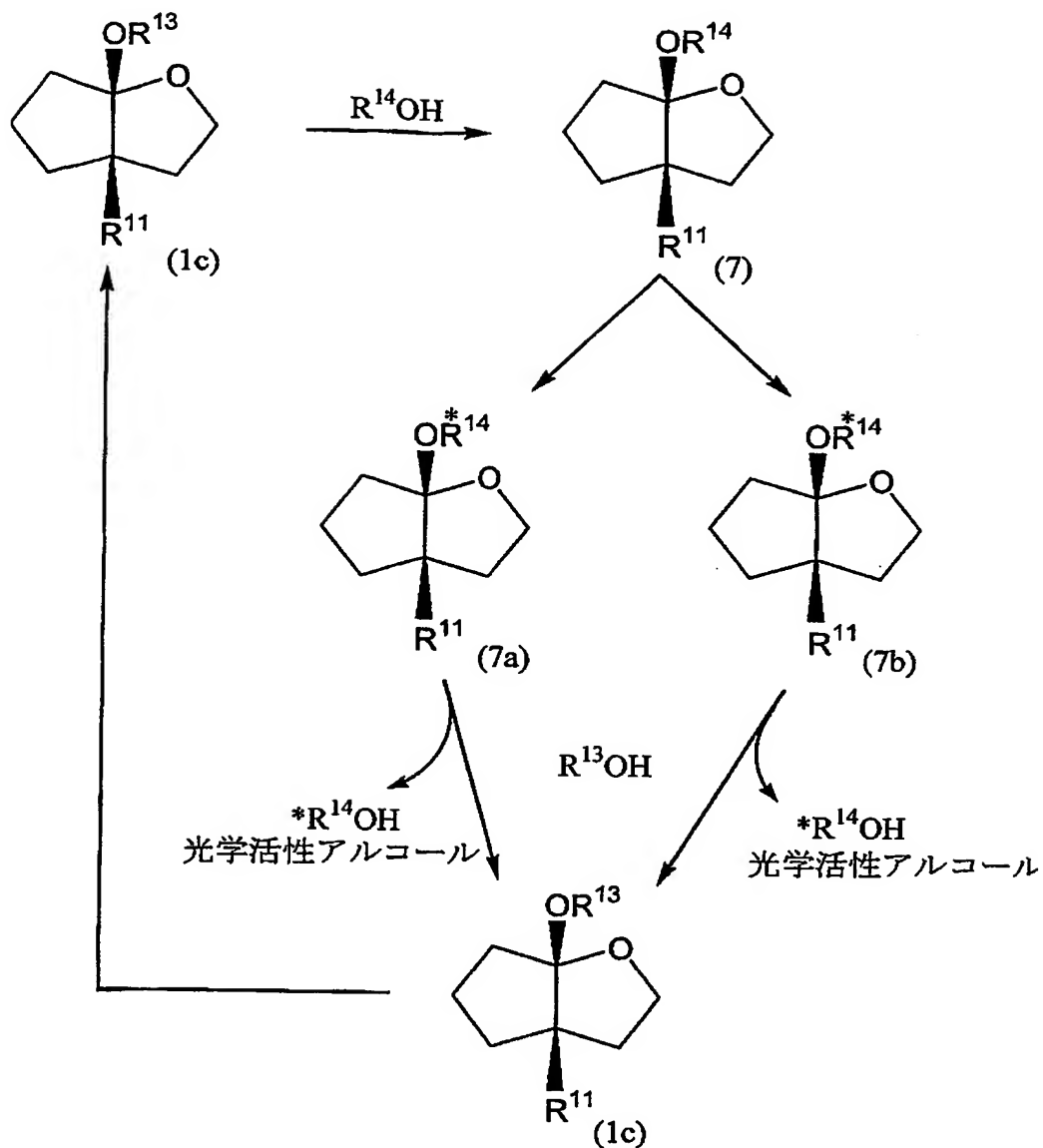
下記に示す式(1c)で表される化合物は、先に分離した一方のジアステレオマー(1a)と式： $R^{13}-OH$ (R^{13} は、メチル基、エチル基等の低級アルキル基を表す。)で表される低級アルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより得ることができる。式(1c)で表される化合物は、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン環の1位と5位の置換基、 OR^{13} 基と R^{11} 基とが互いにシス配置であって、それぞれの置換基が α 面にある立体配置を有する光学活性体である。ここで、式(1c)で表される化合物に誘導するのは、次の反応において、反応混合物から式： $R^{13}-OH$ で表されるアルコールの除去を容易にするためである。もちろん、この工程を省略して、式(1a)〔又は式(1b)〕で表される化合物をそのまま光学分割剤として用いることもできる。

【0063】

このようにして得られるジアステレオマーの1種(式(1c)で表される化合物)を用いて、式： $R^{14}-OH$ で表されるアルコールの光学異性体混合物を光学分割する概要を以下に示す。

【0064】

【化 11】



【0065】

〔式中、*はキラル（光学活性）な基であることを示す。〕

先ず、式（1c）で表される化合物と式： $R^{14}-OH$ で表されるアルコールの光学異性体混合物とを、酸触媒の存在下に反応させることにより、ジアステレオマー混合物（7）を得る。このときの反応条件、用いる酸触媒の種類等は、前記式（1）で表される化合物の製造方法の場合と同様である。また、式： $R^{14}-OH$ で表されるアルコールは、分子内に不斉炭素原子を有するアルコールであれば特に制限されず、1級、2級及び3級アルコールのいずれであってもよい。

【0066】

次に、得られたジアステレオマー混合物 (7) を、通常のカラムクロマトグラフィー、擬似移動層型クロマトグラフィー、蒸留法、結晶化法等の分離手段により、それぞれのジアステレオマー [(7a), (7b)] に分離する。

【0067】

次いで、分離したジアステレオマー (7a) と式: $R^{13}-OH$ (式中、 R^{13} は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることで、式 (1c) で表される化合物と、式: $R^{14}-OH$ で表される光学活性アルコールの一方を得ることができる。同様に、もう一方のジアステレオマー (7b) と式: $R^{13}-OH$ (式中、 R^{13} は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることで、式 (1c) で表される化合物と、式: $R^{14}-OH$ で表される光学活性アルコールの他方を得ることができる。

【0068】

遊離した式: $R^{14}-OH$ で表される光学活性アルコールは、蒸留法、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製手段により収率よく回収することができる。また、式 (1c) で表される化合物は、必要に応じて精製を行なって光学分割剤として再利用に供することができる。

【0069】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例により何ら限定されるものではない。なお、各実施例における「部」は、特に断りのない限り、重量基準である。

【0070】

製造例 1 2-(2-アセトキシエチル) シクロペンタノンの製造

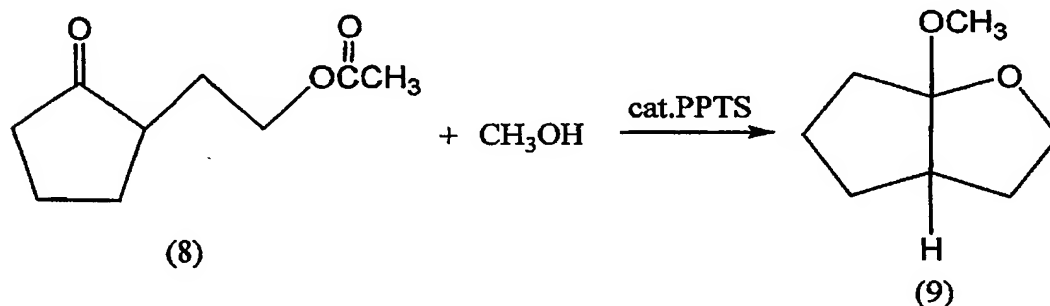
1-メトキシ-2-オキサビシクロ [3.3.0] オクタン製造の出発原料となる 2-(2-アセトキシエチル) シクロペンタノンは、Tetrahedron Lett., 35, 7785 (1994) の記載と同様の方法により製造した。

【0071】

実施例1 1-メトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(9)の製造

【0072】

【化12】



【0073】

反応器に、無水トルエン21部、メタノール0.6部、ピリジニウムパラトルエンスルホネート(PPTS)0.2部、及び製造例1で得た2-(2-アセトキシエチル)シクロペンタノン(8)2.0部を室温に加え、全容を攪拌しながら7時間還流した。反応終了後、反応液を濾過して濾液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1)にて精製して、目的とする1-メトキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(9)を1.6部得た(収率95%)。

【0074】

化合物(9)の物性データ:

EI-MS: m/z 158 (M^+)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm); 24.13、31.63、33.79、34.86、47.78、50.40、67.86、120.33

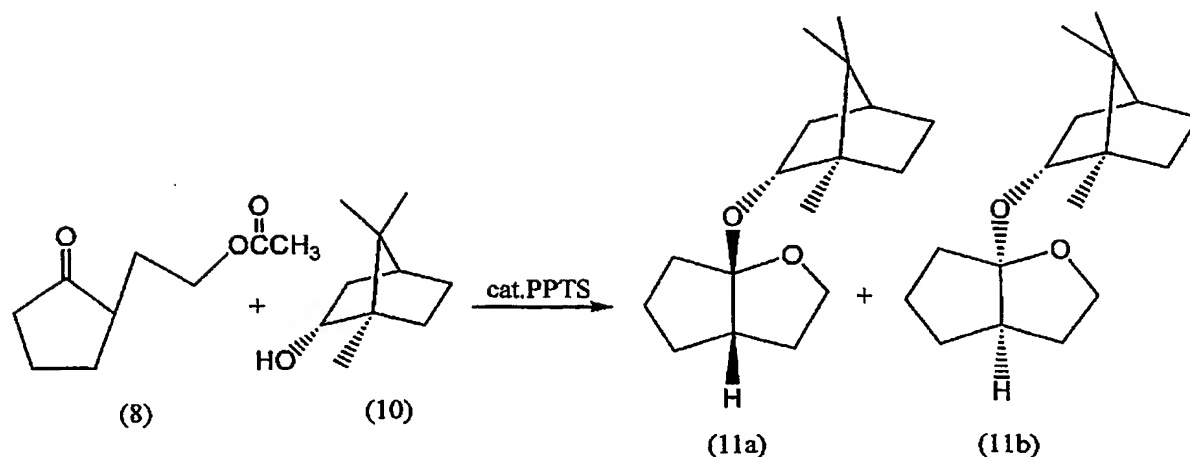
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm); 1.3-2.5 (m, 9H)、3.20 (s, 3H)、3.72 (dddd, 1H)、3.86 (dddd, 1H)

【0075】

実施例2 5-[(1S)-エンド]-(-)-ボルニルオキシ]-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(11a, 11b)の製造

【0076】

【化13】



【0077】

反応器に、製造例1で得た2-(2-アセトキシエチル)シクロペンタノン(8) 20部、ピリジニウムパラトルエンスルホネート(PPTS) 2部、((1S)-エンド)-(-)-ボルネオール(10) 18部及び無水トルエン200部を室温で加え、全容を攪拌しながら5時間還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:ジエチルエーテル=40:1)にて精製して目的物の異性体混合物を14.7部得た(収率95%)。

さらに、得られたジアステレオマー混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:ジイソプロピルエーテル=1:40)にて、それぞれのジアステレオマー(11a及び11b)に分離した。

【0078】

得られた式(11a)及び(11b)で表される2種類のジアステレオマー(異性体1及び異性体2)の物性データを以下に示す。なお、前記シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で、R_f値が大きいものを異性体1、小さいものを異性体2とした。

【0079】

(異性体1)

EI-MS: m/z 264 (M⁺)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ ppm) ; 13.56、19.00、19.92、24.36、26.72、28.46、31.77、34.19、36.57、38.64、45.46、47.14、47.99、49.09、67.44、77.96、119.96

^1H -NMR (CDCl_3 , δ ppm) ; 0.70-0.84 (s s s, 9H)、0.90-2.48 (m, 16H)、3.68-3.96 (m, 3H)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -67.38^\circ$ ($c = 1.523$, CHCl_3)

【0080】

(異性体2)

EI-MS: m/z 264 (M^+)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ ppm) ; 13.78、18.92、19.92、24.27、26.69、28.46、31.67、34.36、36.19、38.87、45.24、47.07、48.37、48.84、67.81、79.17、120.82

^1H -NMR (CDCl_3 , δ ppm) ; 0.70-0.84 (s s s, 9H)、0.90-2.48 (m, 16H)、3.68-3.96 (m, 3H)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -1.36^\circ$ ($c = 0.525$, CHCl_3)

【0081】

製造例2 2-(2-アセトキシエチル)-2-メトキシカルボニルシクロペンタノンの製造

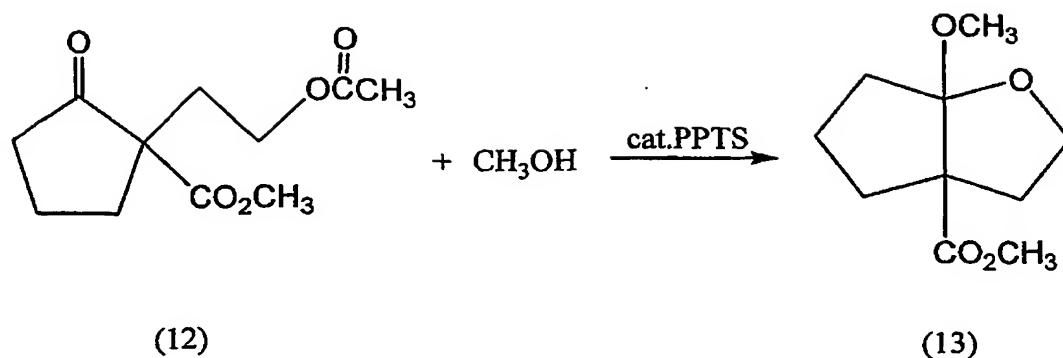
2-(2-アセトキシエチル)-2-メトキシカルボニルシクロペンタノン(12)を、文献記載の方法(Tetrahedron Lett., 35, 7785 (1994))と同様にして、炭酸カリウムの存在下、アセトン中、2-メトキシカルボニルシクロペンタノンと2-ヨードエチルアセテートとを反応させることにより製造した。

【0082】

実施例3 1-メトキシ-5-メトキシカルボニル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(13)の製造

【0083】

【化 14】



【0084】

反応器に、メタノール 1580 部、ピリジニウムパラトルエンスルホネート (PPTS) 25 部、及び製造例 2 で得た 2-(2-アセトキシエチル)-2-メトキシカルボニルシクロペンタノン (12) 228 部を室温に加え、全容を攪拌しながら 3 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム 30 部を加え、室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を食塩水で洗浄し、濾液から溶媒を留去して得られた残留物を減圧蒸留することにより、目的化合物 (13) を 167 部得た (収率 85%)。沸点: 68℃/3.5 mmHg

【0085】

得られた化合物 (13) の物性データを下記に示す。

EI-MS: m/z 200 (M^+)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm); 22.59、34.01、35.71、37.10、51.22、52.04、62.22、67.82、120.33、174.02

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm); 1.49–1.89 (m, 5H)、1.96–2.16 (m, 1H) m、2.33–2.48 (m, 1H)、2.62–2.78 (m, 1H)、3.2 (s, 3H)、3.64 (s, 3H)、3.82–3.98 (m, 2H)

【0086】

製造例 3 2-(2-アセトキシエチル)-2-(2-プロペニルオキシカルボニル)シクロペンタノンの製造

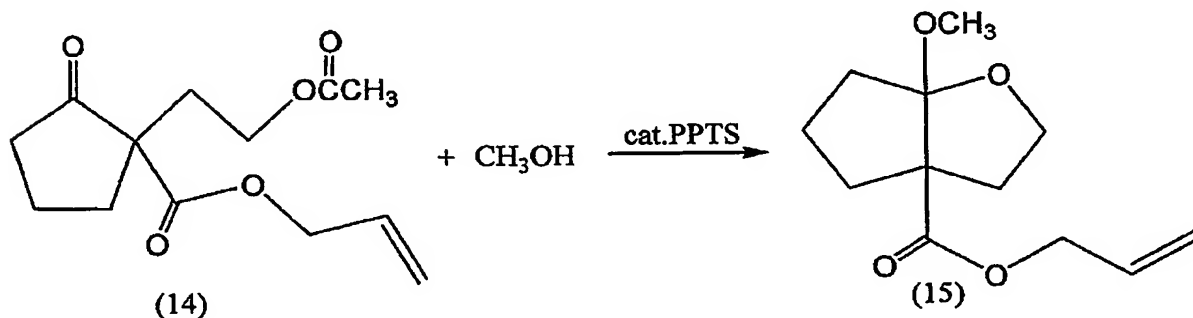
温度計と還流管を取り付けた四つ口フラスコに、窒素気流下、60%水素化ナトリウム49.5部と炭酸ジアリル254部、テトラヒドロフラン711部を入れ、加熱し還流した。その後、テトラヒドロフラン445部に溶解させたシクロペンタノン100部を1時間かけて滴下し、さらに3時間還流した。得られた混合物から溶媒であるテトラヒドロフラン及び生成したアリルアルコールを留去した後、トルエン865部及びN-メチルピロリドン103部を添加して、100℃に昇温した。そこへ、2-ヨードエチルアセテート264部を1時間かけて滴下し、さらに1時間同温度で攪拌した。反応液を冷却後、3%塩酸、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、溶媒を留去して得られた残留物を蒸留することにより、目的化合物を258部得た(収率86%)。

【0087】

実施例4 1-メトキシ-5-(2-プロペニルオキシカルボニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(15)の製造

【0088】

【化15】



【0089】

反応器に、メタノール1580部、ピリジニウムパラトルエンスルホネート(PPTS)25部、及び製造例3で得た2-(2-アセトキシエチル)-2-(2-プロペニルオキシカルボニル)シクロペンタノン(14)254部を室温に加え、全容を攪拌しながら3時間還流した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム30部を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を飽和食塩水で洗浄し、濾過液から溶媒を留去して得られた残留物を減圧蒸留することにより、目的化合物(15)を146部得た(収率80%)。

【0090】

製造例 4 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンの製造

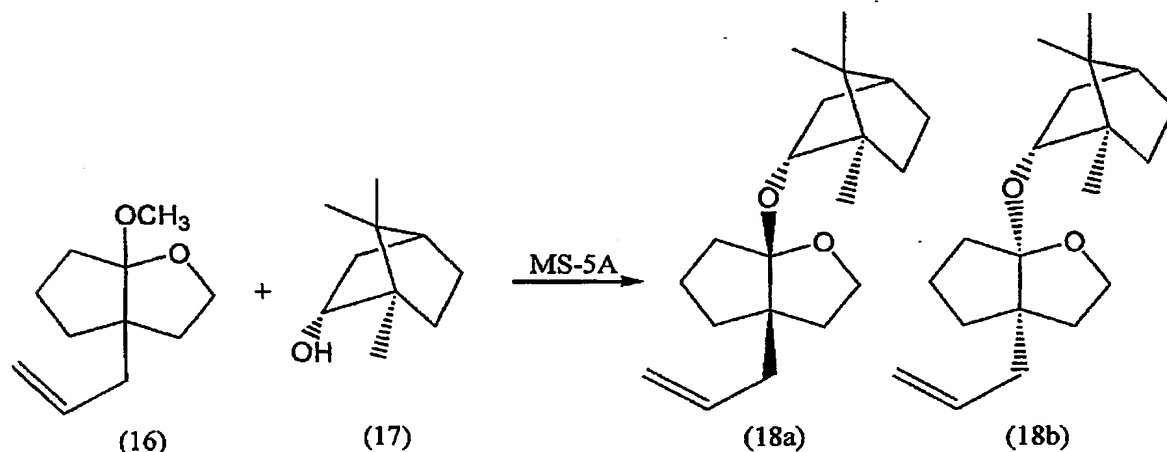
1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンは、文献(Tetrahedron Lett., 35, 7785 (1994))記載の方法に従い製造した。

【0091】

製造例 5 1-[(1S)-エンド]-(-)-ボルニルオキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンの製造およびジアステレオマー(18a, 18b)の分離

【0092】

【化16】



【0093】

1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン(16) 30部とモレキュラーシーブ5A 30部を含む無水トルエン35ml溶液に、((1S)-エンド)-(-)-ボルネオール(17) 22.8部を室温で加えた後、110℃で10時間攪拌した。この際、還流管内にメタノールを吸着する性質をもつモレキュラーシーブ(MS-4A)を600部充填し、該還流管内に生成したメタノールを吸着させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して残留物52部を得た。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:ジエチルエーテル=40:1)にて精製して目的物の異

性体混合物を得た。更に、得られた異性体混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：ジイソプロピルエーテル＝1：40）にて、式（18a）及び（18b）で表されるそれぞれのジアステレオマー（異性体1及び異性体2）に分離した。異性体1（*R*_f値が大きい方のジアステレオマー）17.1部（収率：38%）、異性体2（*R*_f値が小さい方のジアステレオマー）18.9部（収率：42%）をそれぞれ得た。

【0094】

得られたジアステレオマー（18a、18b）の物性データを以下に示す。

異性体1：

*R*_f 値（*n*-ヘキサン／トルエン＝2／1で44mm展開したときの*R*_f 値）

*R*_f＝0.36

EI-MS：*m/z* 304 (*M*⁺)

FT-IR（*nu* *j* *o* *r*）：3180、2960、2880、1645、1480、1460、1400、1375、1330、1310、1240、1195、1125、1060、1025、960、948、920 *cm*⁻¹

¹H-NMR（CDCl₃，*δ* ppm）：0.80（s，3H）、0.84（s，6H）、0.95-2.22（m，16H）、2.27（m，1H）、3.98-4.10（m，1H）、3.70-3.92（m，2H）、5.04-5.09（m，2H）、5.88（ddd，*J*＝7.0，10.0，16.5 Hz，1H）、

旋光度：*[α]*_D²⁵＝-74.18°（*c*＝1.05，CHCl₃）

【0095】

異性体2：

*R*_f 値（*n*-ヘキサン／トルエン＝2／1で44mm展開したときの*R*_f 値）

*R*_f＝0.28

EI-MS：*m/z* 304 (*M*⁺)

FT-IR（*nu* *j* *o* *r*）：3180、2960、2880、1645、1478、1460、1395、1375、1325、1310、1240、1195、1120、1058、1025、960、948、920 *cm*⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80 (s, 3H)、0.84 (s, 6H)、0.95–2.22 (m, 16H)、2.27 (m, 1H)、3.70–3.92 (m, 3H)、5.04–5.09 (m, 2H)、5.88 (dd, $J=7.0, 10.0, 16.5$ Hz, 1H)、

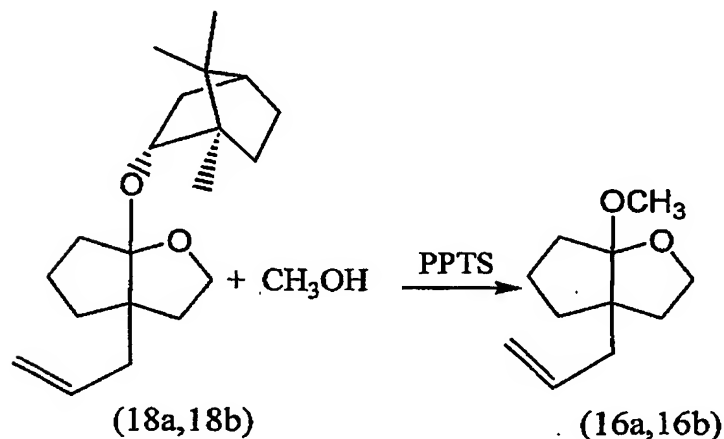
旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.56^\circ$ ($c=0.84$, CHCl_3)

【0096】

製造例 6 1-メトキシ-5-(α -プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン (16a, 16b) の製造

【0097】

【化17】



【0098】

製造例 5 で得た 1-[(1S)-エンド]-(-)-ボルニルオキシ]-5-(α -プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンのジアステレオマー (異性体 1) の塩化メチレン溶液に、1-[(1S)-エンド]-(-)-ボルニルオキシ]-5-(α -プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンに対し 0.9 倍モルのメタノール、及び 1-[(1S)-エンド]-(-)-ボルニルオキシ]-5-(α -プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンに対し 0.1 倍モルのピリジニウムパラトルエンスルホネートを添加して、室温で 30 分攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄後、無水炭酸カリウムを用いて乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (n -ヘキサン:酢酸エチル=19:1) を用い

て精製して、目的とする 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンのジアステレオマー (異性体 3) を得た。

【0099】

1-[(1S)-エンド]-(-)-ボルニルオキシ]-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンのジアステレオマー (異性体 2) を用いて、上記と同様の操作を行なうことにより、1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンのもう一方のジアステレオマー (異性体 4) を得た。

【0100】

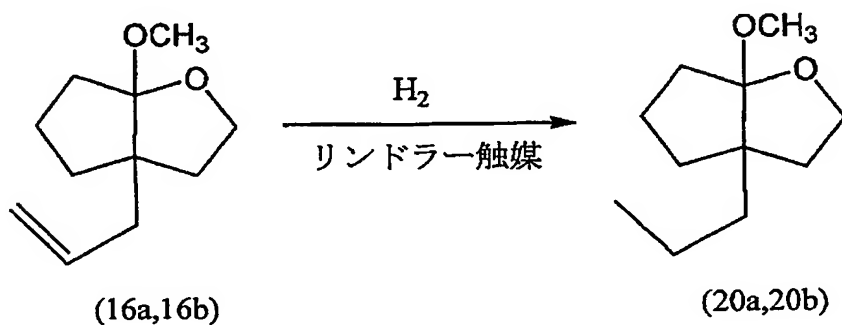
式 (16a) 及び (16b) で表される 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンのジアステレオマー (異性体 3, 4) の構造は、FT-IR、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR 及び EI-MS スペクトルを測定することにより確認した。

【0101】

実施例 5 1-メトキシ-5-n-プロピル-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン (20a, 20b) の製造

【0102】

【化 18】



【0103】

製造例 6 で得た 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンの一方のジアステレオマー (異性体 3) 0.2 部のメタノール 8 部溶液に、リンドラー触媒 (アルドリッチ社製) 0.01 部を加え、室温下で、水素雰囲気、微加圧下 (水素球使用) にて、2 時間水素化反応を行なっ

た。反応終了後、反応液からリンドラー触媒を濾別し、得られた濾液を減圧濃縮することにより、目的とする 1-メトキシ-5-n-プロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタンの方のジアステレオマー (異性体 5) の無色油状物を 0. 2 部 (収率 96%) 得た。

【0104】

製造例 6 で得た 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタンのもう一方のジアステレオマー (異性体 4) を用いて、上記と同様の操作を行なうことにより、1-メトキシ-5-n-プロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタンのもう一方のジアステレオマー (異性体 6) を得た (収率 95%)

式 (20a) 及び (20b) で表されるジアステレオマー (異性体 5, 6) の物性データを以下に示す。

【0105】

(異性体 5) 1-メトキシ-5-n-プロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン

EI-MS: m/z 184 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm); 0. 90-0. 95 (m, 3H)、1. 20-1. 67 (m, 9H)、1. 67-1. 75 (m, 1H)、1. 84-1. 92 (m, 1H)、2. 02-2. 10 (m, 1H)、3. 30 (s, 3H)、3. 77-3. 84 (m, 2H)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47. 88^\circ$ ($c = 0. 943$, CHCl_3)

【0106】

(異性体 6) 1-メトキシ-5-n-プロピル-2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン

EI-MS: m/z 184 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm); 0. 88-0. 98 (m, 3H)、1. 20-1. 67 (m, 9H)、1. 67-1. 76 (m, 1H)、1. 83-1. 92 (m, 1H)、2. 02-2. 11 (m, 1H)、3. 30 (s, 3H)、3. 77-3. 84 (m, 2H)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +38.81^\circ$ ($c = 0.696$, CHCl_3)

【0107】

【発明の効果】

本発明によれば、アルコール等の光学異性体混合物を簡便な方法で光学分割でき、かつ、汎用性が高い光学分割剤となり得る新規な 1-アルコキシ-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物が提供される。

また、本発明によれば、入手容易なシクロペンタノン化合物とアルコール化合物を反応させるという簡便な方法により、本発明の 1-アルコキシ-2-オキサビシクロ [3. 3. 0]オクタン化合物を収率よく製造することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

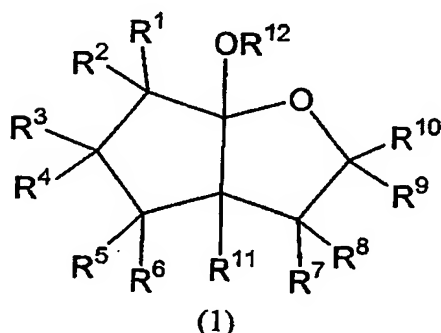
【課題】

アルコール等の光学異性体混合物の光学分割剤となり得る、新規 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物、その製造方法及びこの 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の少なくとも 1 種からなる光学分割剤を提供する。

【解決手段】

式 (1) で表される 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物、その製造方法、及び式 (1) で表される 1-アルコキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の少なくとも 1 種からなる光学分割剤。

【化 1】



(式中、R¹～R¹⁰は水素原子又は炭素数 1～20 のアルキル基を表し、R¹¹は、水素原子、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基等を表し、R¹²は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。)

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-244374
受付番号	50201254610
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成14年 8月29日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 8月23日
-------	-------------

特願 2 0 0 2 - 2 4 4 3 7 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 2 9 1 1 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区丸の内 2 丁目 6 番 1 号

氏 名

日本ゼオン株式会社